FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1920 — THÈSE — N° _

POUR

# LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

**Eugène DRAMEZ**
Né le 9 juin 1891, à Le Quesnoy (Nord)
Externe des Hôpitaux

DE LA

# RÉACTION THERMIQUE

DANS LE

# TRAITEMENT PAR L'ARSÉNOBENZOL

*Président :* M. JEANSELME, *professeur*

PARIS
IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
JOUVE & Cie, ÉDITEURS
15, rue Racine, 15

1920

# FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

LE DOYEN : M. ROGER
ASSESSEUR : G. POUCHET

## PROFESSEURS

| | MM. |
|---|---|
| Anatomie | NICOLAS |
| Anatomie médico-chirurgicale | CUNEO |
| Physiologie | Ch. RICHET |
| Physique médicale | WEISS |
| Chimie organique et Chimie générale | DESGREZ |
| Bactériologie | BEZANÇON |
| Parasitologie et Histoire naturelle médicale | BRUMPT |
| Pathologie et Thérapeutique générales | N... |
| Pathologie médicale | VAQUEZ |
| Pathologie chirurgicale | GOSSET |
| Anatomie pathologique | LETULLE |
| Histologie | PRENANT |
| Opérations et appareils | DUVAL |
| Pharmacologie et matière médicale | POUCHET |
| Thérapeutique | P. CARNOT |
| Hygiène | Léon BERNARD |
| Médecine légale | BALTHAZARD |
| Histoire de la médecine et de la chirurgie | MENETRIER |
| Pathologie expérimentale et comparée | ROGER |
| Clinique médicale | ACHARD<br>WIDAL<br>GILBERT<br>CHAUFFARD |
| Hygiène et clinique de la 1re enfance | MARFAN |
| Clinique des maladies des enfants | HUTINEL |
| Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale | DUPRÉ |
| Clinique des maladies cutanées et syphilitiques | JEANSELME |
| Clinique des maladies du système nerveux | Pierre MARIE |
| Clinique des maladies contagieuses | TEISSIER |
| Clinique chirurgicale | DELBET<br>QUENU<br>LEJARS<br>HARTMANN |
| Clinique ophtalmologique | De LAPERSONNE |
| Clinique des maladies des voies urinaires | LEGUEU |
| Clinique d'accouchements | BAR<br>COUVELAIRE<br>N. |
| Clinique gynécologique | J.-L. FAURE |
| Clinique chirurgicale infantile | BROCA |
| Clinique thérapeutique | Albert ROBIN |
| Clinique oto-rhino-laryngologie | SEBILEAU |

## AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

| | | | |
|---|---|---|---|
| ALGLAVE | GUILLAIN | LOEPER | ROUSSY |
| BRANCA | LABBE (H.) | MOCQUOT | ROUVIERE |
| CAMUS | LAIGNEL-LAVASTINE | MULON | SCHWARTZ(A.) |
| CASTAIGNE | LANGLOIS | NOBECOURT | SICARD |
| CHAMPY | LECENE | OKINCZYC | TANON |
| CHEVASSU | LEMIERRE | OMBREDANNE | TERRIEN |
| DESMAREST | LENORMANT | RATHERY | TIFFENEAU |
| GOUGEROT | LEQUEUX | RETTERER | VILLARET |
| GREGOIRE | LEREBOULLET | RIBIERRE | ZIMMERN |
| GUENIOT | LERI | RICHAUD | |

*Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.*

A MES PARENTS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

M. le Professeur JEANSELME

*Qui a bien voulu nous faire l'honneur de présider notre thèse.*

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

MM. les Professeurs CHAUFFARD, CUNÉO
MM. MILIAN, RIST, BERGÉ, RIVET

# DE LA RÉACTION THERMIQUE

DANS LE

# TRAITEMENT PAR L'ARSÉNOBENZOL

## AVANT-PROPOS

Depuis la découverte du salvarsan, la question de l'arsénobenzol a motivé de nombreuses publications. Les novateurs de cette pratique thérapeutique ont signalé les diverses réactions, que peut présenter l'organisme vis-à-vis de ce corps, lorsqu'il est injecté par voie intraveineuse.

Parmi toutes ces réactions, la réaction thermique ou fièvre d'injection (fièvre spécifique de Jeanselme) (1) se présente comme un signe objectif dont l'étude est toujours possible chez les malades soumis au traitement. Les diverses significations qu'on lui a prêtées méritent d'être signalées : elle a paru à certains (Glaser, Pinkus) être le signe révélateur d'une syphilis encore active ; pour d'autres (Goubeau) elle

1. Jeanselme, *Etude sur la fièvre consécutive à une première injection de salvarsan* (Société de Dermatologie, 5 déc. 1912, p. 564).

serait la réaction succédanée de la réaction de Wassermann : la réaction thermique précédant au cours du traitement de réactivation la réaction de Wassermann.

C'est M. Milian (1) qui a appelé le premier l'attention sur la nécessité de prendre régulièrement la température des sujets injectés. Dès 1913, il donnait les signes différentiels entre la fièvre spécifique due à une réaction de Herxheimer et la fièvre d'intolérance, et plus récemment (1919) il indiquait l'importance que peut avoir la fièvre comme signe révélateur de l'intolérance.

C'est dans le service de M. Milian et sur ses indications que nous avons étudié la réaction thermique des sujets syphilitiques soumis au traitement du novarsénobenzol. L'interprétation des résultats d'environ 200 observations avec les conséquences pratiques qui en découlent, constitue le sujet du présent mémoire.

Avant d'entrer dans le sujet, nous croyons utile de rappeler brièvement les considérations générales qui ont trait tant à la toxicité qu'à la tolérance du médicament et de passer en revue les différents accidents que l'on observe habituellement au cours du traitement.

---

1. Milian, *Précautions nécessaires à l'administration du 606*, (Société médicale des Hôpitaux, 24 nov. 1911, p. 388).

# CHAPITRE PREMIER

## I. — IMPORTANCE DE L'ARSÉNOBENZOL ET SES DANGERS TOXICITÉ ET TOLÉRANCE

On connaît l'importance du rôle que joue actuellement l'arsénobenzol en thérapeutique. Si ce médicament n'a pas encore complètement supplanté le mercure dans le traitement de la syphilis, il y a cependant conquis la première place. « Il est et doit rester le médicament d'assaut » (Jeanselme).

Durant ces dernières années, on a d'ailleurs montré son efficacité dans la plupart des maladies à protozoaires, le paludisme, l'amibiase, la filariose, la fièvre récurrente. C'est dire toute l'étendue du champ d'action de ce médicament, et au surplus, la généralisation, nous allions dire la vulgarisation, de son emploi ne fait que révéler davantage son importance de plus en plus grande.

Le traitement par l'arsénobenzol n'est cependant pas toujours sans danger pour le malade : il suffit de rappeler les différents cris d'alarme jetés à plu-

sieurs reprises depuis la naissance de la médication. En effet l'arsénobenzol provoque des accidents et ces accidents peuvent être mortels. En 1911, les cas de mort publiés dépassaient la cinquantaine. Dans sa thèse, Miskidjian put rassembler 64 cas mortels. Plus récemment Petges, puis Leredde, ont signalé des cas de mort dus au novarsénobenzol. Nous n'entrerons pas ici dans les hypothèses émises pour expliquer ces accidents. Nous allons voir que dans tous les cas, la toxicité propre du médicament est peu de chose relativement à la tolérance du sujet.

En effet, des expériences faites sur le lapin montrent que l'arsénobenzol ne devient toxique qu'à la dose de 30 centigrammes par kilogramme d'animal, c'est-à-dire à la dose de 45 centigrammes de novarsénobenzol. Or Ehrlich, se plaçant, non plus au point de vue physiologique, mais au point de vue thérapeutique, a réalisé une intéressante étude expérimentale de la médication dans la spirillose des poules. Il n'arrivait à la guérison radicale qu'en utilisant des doses élevées atteignant 1 centigramme de 606 ou 15 milligrammes de néosalvarsan par kilogramme d'animal.

Comme on le voit, la marge est grande entre la dose toxique (45 centigrammes) et la dose thérapeutique efficace (15 milligrammes). Il semble donc qu'on doit pouvoir l'employer chez l'homme sans danger. Cependant la clinique enregistre des accidents survenus apres l'injection de doses relativement minimes. Il y a donc désaccord entre les résultats cliniques et

ceux de l'expérimentation. Le désaccord est d'autant plus frappant que dans certains cas, par suite d'une erreur matérielle, la dose énorme de 2 gr. 50 (on en cite même une de 3 gr. 15) a pu être injectée en une seule fois chez des syphilitiques sans provoquer d'accidents.

On est ainsi amené, pour expliquer les accidents, à envisager un autre facteur que la toxicité du médicament : c'est la tolérance individuelle, l'idiosyncrasie comme on dit depuis longtemps en médecine, et dont il faut tenir compte dans l'administration des doses.

Pour administrer la dose idéale de un centigramme de salvarsan ou de 15 milligrammes de néosalvarsan par kilogramme du poids d'individu, il est impossible de le faire d'autorité, puisque les accidents peuvent survenir pour des doses minimes. Ces accidents le médecin ne peut les prévenir, car il n'existe jusqu'ici aucun moyen de prévoir la réaction d'un individu, ni aucune manière de connaître sa sensibilité à l'arsénobenzol. En effet la réaction à ce médicament est non seulement variable pour chaque individu, mais variable aussi pour le même malade considéré à des périodes différentes.

De ce fait qu'il faut cependant atteindre cette dose réclamée par la « therapia sterilisans magna » si désirable dès qu'il s'agit de syphilis, la question tire toute son importance.

## II. — LES ACCIDENTS CONSÉCUTIFS A L'INJECTION DU MÉDICAMENT

Leur pathogénie semble relever de plusieurs causes, que nous allons rapidement examiner.

### A. — Réaction d'Herxheimer

On sait que sous l'influence du traitement spécifique, une réaction inflammatoire se produit dans les tissus soumis à l'influence du tréponème. Cette réaction est désignée sous le nom de réaction d'Herxheimer.

Elle existe pour tous les produits antisyphilitiques, mais elle est d'autant plus vive avec l'arsénobenzol que l'action de celui-ci est plus active. Cette réaction devient un fait nettement visible lorsqu'elle se traduit par des accidents cutanés et muqueux, mais elle n'existe pas moins au niveau des autres organes (Milian) (1), (2). Elle se traduit alors par des phénomènes généraux (fièvre, céphalée, frissons, sueurs...) ou locaux (renforcements d'ictères, augmentation de l'albuminurie, exagération d'une hémiplégie).

---

1. Milian, *la Réaction d'Herxheimer* (*Paris-médical*, 15 nov. 1913).

2. Leredde, *les Accidents du 606*. (Soc. de Dermatologie, 7 décembre 1911, p. 449).

Les syphilo-récidives (Milian) s'en rapprochent : hépato-récidives (1), neuro-récidives pour ne citer que les principales. On les voit apparaître, soit au cours du traitement (réaction d'Herxheimer), soit plusieurs semaines après celui-ci (récidive). De toute façon ils peuvent en imposer pour des accidents arsenicaux, cependant un traitement plus intensif et plus prolongé suffit à faire disparaître tous les phénomènes (Milian).

### B. — Action biotropique

On peut encore observer une série d'accidents consécutifs à l'injection d'arsénobenzol, accidents qui, d'après M. Milian (2), relèvent de l'action biotropique du médicament vis-à-vis de certains éléments saprophytes de l'organisme. L'arsénobenzol stimulerait ces éléments ; ainsi peuvent s'expliquer l'apparition fugace d'érythèmes, de furonculose, de rubéole, de lichen plan.

### C. — Réaction d'intolérance

A côté de ces accidents, qui sont l'expression d'une réaction microbienne ou parasitaire sous l'influence de l'arsénobenzol, il semble qu'il y ait toute une série de phénomènes qui constitueraient l'action

---

1. Milian, *l'Ictère de l'arsénobenzol* (Société médicale des Hôpitaux, 17 octobre 1919, p. 821).
2. *La Question des arsénobenzols* (*Paris-médical*, 5 avril 1999).

propre du médicament. Ils traduisent la réaction de réceptivité de l'organisme, en un mot sa tolérance.

L'intolérance se manifeste, comme on le sait, par divers symptômes désignés sous le nom de « Petits et grands signes ».

Les petits signes de l'intolérance sont : la céphalée, les nausées, le vomissement, la diarrhée, le fourmillement des extrémités, les sueurs, l'asthénie, la goutte au nez, le mauvais goût dans la bouche, la fièvre.

Les grands signes sont l'hyperthermie élevée, la crise nitritoïde, l'apoplexie séreuse, qui peut aboutir à la mort.

Si l'on s'en rapporte aux observations, il faut reconnaître que l'intolérance absolue est rare, mais l'intolérance partielle peut se rencontrer très souvent. Nous verrons d'ailleurs que deux cas sont à envisager, selon qu'elle est permanente ou passagère.

Dans toutes les catégories d'accidents que l'on peut observer au cours d'un traitement par l'arsénobenzol, nous pourrons constater que la fièvre est un symptôme permanent ; en outre, au milieu de tous ces phénomènes, la température se présente comme le seul signe objectif facile à observer.

Bien qu'elle varie pour chaque malade, nous verrons que dans l'ensemble, elle présente certaines allures typiques qui permettent de caractériser véritablement par la *réaction thermique*, la tolérance de l'organisme à l'arsénobenzol.

Dans le chapitre qui va suivre, nous étudions d'a-

bord la réaction thermique dès les premiers moments qui suivent l'injection et dans les vingt-quatre heures qui suivent.

Nous envisagerons ensuite l'ensemble des réactions thermiques au cours du traitement.

# CHAPITRE II

## I. — LA RÉACTION THERMIQUE CONSÉCUTIVE A L'INJECTION DE NOVARSÉNOBENZOL

La réaction fébrile doit être étudiée dès les premier moments qui suivent l'injection.

Supposons que le malade reçoit une dose de X centigrammes de novarsénobenzol en injection diluée, c'est-à-dire à raison de 1 centigramme de Novar (1) par centimètre cube de sérum physiologique.

L.'I. V. (2), se fait à 10 heures par exemple.

La température est prise successivement aux heures suivantes :

*A 12 heures* ;
*A 15 heures* ;
*A 18 heures* ;
*A 20 heures* ;
*A 24 heures* ;

1. Novar : Novarsénobenzol.
2. I. V. : Injection intraveineuse.

1° Il arrive que l'on ne constate aucune réaction thermique :

2° S'il existe une réaction thermique, elle peut affecter les caractères suivants :

*Vers la douzième heure* : c'est-à dire deux heures après I. V., il peut déjà y avoir une élévation légère de la température (quelques dixièmes de degré à 1 degré).

*Vers la quinzième heure* : cinq heures après I. V. la température de 1 à 2 et 3 degrés, parfois elle atteint déjà là son maximum.

*Vers la dix-huitième heure* : soit huit heures après I. V. l'élévation peut être plus grande, ou au contraire déjà décroissante.

*Vers la vingtième heure* : dix heures après I. V.

Dans quelques cas, relativement rares, c'est seulement à cette période qu'apparaît le maximum, mais le plus souvent, la température est déjà très en baisse et tend vers la normale.

*Vers la vingt-quatrième heure* : quatorze heures après I. V.

La température est également descendue au même degré qu'au moment initial.

L'élévation de température subsiste seulement dans le cas où le maximum de température a eu lieu vers la vingtième heure.

*Enfin le lendemain matin* : la température est redevenue normale, sauf dans certains cas très exceptionnels. Il est à remarquer que dans ce dernier cas, il s'agit souvent de sujets atteints de syphilis maligne,

chez qui le maximum de température est toujours élevé (au moins 39 plus souvent 40) et qui en sont à leur première injection.

Nous venons de caractériser la réaction thermique du premier jour. En résumé, la date d'apparition

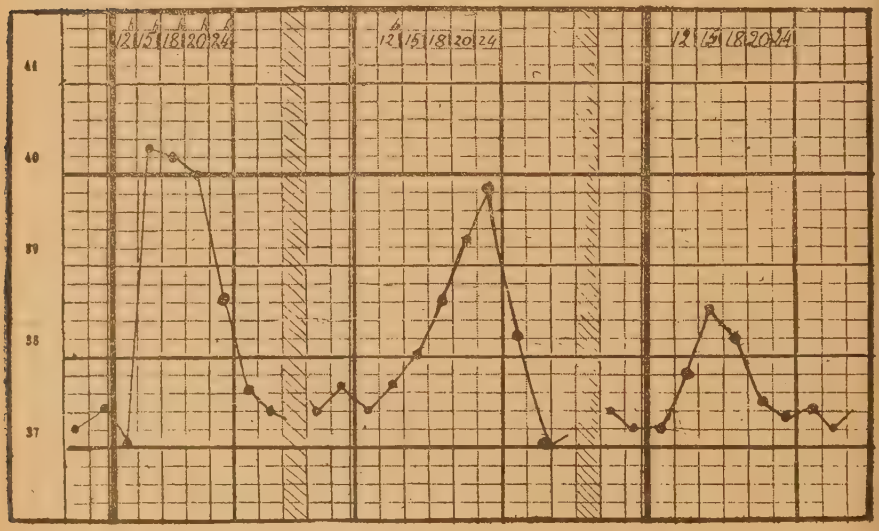


Planche I. — Type de réaction thermique

N° 1. — Réaction thermique de 1re injection (30 centigr. de novarsénobenzol en injecti intraveineuse chez un malade agé de trente-deux ans, atteint de syphilis maligne préco
N° 2. — Réaction thermique de 1re injection (30 centigr. de novar en I. V.), chez malade âgé de vingt-neuf ans, porteur d'un chancre syphilitique de la langue a adénopathie sous-maxillaire considérable.
N° 3. — Réaction thermique chez un malade, syphilitique depuis quatorze ans.

du maximum de température est variable, au plus tôt, elle a lieu, vers la cinquième heure, au plus tard vers la dixième heure et il y a retour à la normale dans les vingt-quatre heures.

On peut voir, pl. I, plusieurs types de réactions thermiques du jour de l'injection.

Dans la majorité des cas, les jours suivants, la température est normale. Dans quelques cas on peut noter une élévation de quelques dixièmes de degré, mais l'élévation de la température au-dessus de 38 degrés est l'exception. Quand elle existe nous verrons plus loin quel type elle revêt.

## Phénomènes accompagnant la réaction thermique

Variables suivant qu'ils relèvent de la réaction d'Herxheimer ou de l'intolérance, ils accompagnent la fièvre ou bien la précèdent, ou bien la suivent.

Ce sont :

Les frissons, les sueurs plus spécialement caractéristiques de la réaction d'Herxheimer; les nausées, les vomissements, la céphalée, l'asthénie, la courbature, les fourmillements, la diarrhée plus spécialement observés dans les cas d'intolérance.

Leur époque d'apparition est non moins variable, leur intensité aussi.

Il est important de remarquer qu'ils ne sont pas toujours proportionnels à l'élévation de la température, qu'ils n'accompagnent pas nécessairement l'élévation de la température ;

Que dans certains cas, au contraire, leur apparition coïncide toujours avec l'élévation de la température ;

Qu'en outre, ce sont des signes dont l'intensité varie souvent avec l'état de nervosité du patient et

que celui-ci passe souvent sous silence parce qu'il n'y attache pas d'importance ou les juge même utiles à l'efficacité du médicament : à cause de sa constance et de son objectivité, la courbe thermique a une valeur précieuse à laquelle le médecin peut toujours se rapporter pour juger l'état de réaction de son malade durant le traitement.

C'est pourquoi il est indispensable d'établir les courbes des températures. Celles-ci seront prises le jour de chaque injection à des heures déterminées, puis le matin et le soir des jours suivants pendant la période intercalaire.

## II.-ÉTUDE DES RÉACTIONS THERMIQUES AU COURS DU TRAITEMENT

### A. — Ceux qui ne font pas de réaction thermique

Remarquons qu'il est des malades qui, même soumis à un traitement intensif par l'arsénobenzol, ne présentent aucune élévation de température.

Sur les 202 cas que nous avons étudiés, 62 cas (environ 32 o/o) ne présentèrent aucune réaction thermique.

Les cas se répartissaient ainsi : dans 29 cas, il s'agissait de Σ 3, dans 22 cas, de Σ 2, dans 8 de Σ 1, dans [illegible] de 2 injects.

Chez ces 62 malades, l'injection fut d'ailleurs bien supportée et ne fut accompagnée d'aucun phénomène général. L'absence totale de réaction thermique chez ces malades nous a permis de monter très rapidement de la dose initiale légère à des doses de plus en plus élevées.

Voici une observation prise au hasard dans celles de cette catégorie :

Observation I. — Charles L..., âgé de trente-deux ans, entré le 5 juin 1919 à l'hôpital pour Roséole intense et une albuminurie qui, de 50 centigrammes au début, sera de 15 centigrammes à la sortie du malade le 11 juillet.

Comme nous le montra l'observation de sa température il ne fut pas question de réaction fébrile. En dépit de l'albuminerie, le traitement fut bien supporté.

En l'espace d'un mois à peine, on passa très rapidement de la dose initiale de 50 centigrammes à la dose terminale de 90 centigrammes.

## B. — Ceux qui font une réaction thermique

Parmi les cas où l'on observe une réaction thermique, plusieurs modalités sont à envisager.

1° **La réaction thermique est unique au cours du traitement. — Fièvre de première injection.** — Dans 32 o/o des cas observés, la réaction thermique fut unique.

Il s'agit ici d'une réaction fébrile due à l'action

anti-syphilitique du médicament et rentrant dans le cadre de la réaction de Herxheimer.

C'est la fièvre spécifique de Jeanselme. « Chez tout syphilitique en période active, l'injection intraveineuse à dose suffisante de la médication spécifique provoque une fièvre de première injection » (Jeanselme).

Cette réaction fébrile apparaît généralement aussitôt après la première réaction intraveineuse. Elle est en général intense et elle l'est alors d'autant plus que la syphilis est en période d'activité plus grande.

Son maximum est généralement atteint aux environs de la dixième heure après l'injection ; elle s'accompagne presque toujours de phénomènes généraux assez violents.

C'est surtout chez les syphilis à type phagédénique, dans la syphilis maligne, que l'hyperthermie est la plus forte et peut atteindre et dépasser 40.

Parfois, la fièvre spécifique n'apparaît qu'à la deuxième, troisième, quatrième et cinquième injection, exceptionnellement à la sixième injection.

D'une façon générale, on peut dire que dans ces cas la fièvre vient d'autant plus tard qu'il a fallu de médicament pour obtenir la réaction spécifique. C'est donc surtout dans la syphilis à forme torpide que la fièvre apparaîtra le plus tardivement. Malgré cela, il ne nous a pas paru qu'il y ait un rapport entre la date d'apparition de la réaction thermique unique et le degré d'évolution de la syphilis.

Il en est de même, si nous la comparons avec la

réaction de Wassermann, dans les cas de réactivation. Nous avons parfois constaté la coexistence des deux réactions : réaction fébrile et réaction de Wassermann positive, mais la réaction de Wassermann est positive alors que la réaction thermique ne s'est pas encore manifestée ; ou bien, au contraire, la réaction fébrile avait précédé la réaction de Wassermann.

Au cours de nos observations, il ne nous a d'ailleurs pas paru qu'il y eût une relation constante et directe entre les deux réactions envisagées.

2° **Les réactions thermiques sont multiples au cours du traitement.** — Dans 68 o/o des cas, c'est-à-dire pour le plus grand nombre, les réactions thermiques furent multiples. On peut distinguer deux types :

*A*) Un type descendant, 90 o/o des cas à réaction fébrile multiple ;

*B*) Un type ascendant, 10 o/o des cas à réaction fébrile multiple.

A) *Type descendant.*— Comme l'indique le titre, il s'agit des cas où, dans l'ensemble, les différentes réactions thermiques tendent à descendre, à mesure que s'accroît le nombre des injections et malgré l'augmentation des doses.

La courbe de température tend vers la normale. Il s'agit ici de réaction d'Herxheimer prolongée (Milian). Les éléments qui permettront de reconnaître la réaction d'Herxheimer fébrile sont les suivantes :

*a*) Les réactions générales et fébriles s'atténuent

puis disparaissent avec la répétition des injections à la même dose ou à une dose plus élevée.

*b*) Les réactions générales diminuent parallèlement à l'amélioration des symptômes syphilitiques pour lesquels le malade est en traitement.

*c*) Tant qu'existent les réactions générales et fébriles, la réaction de Wassermann reste stationnaire ou même augmente d'intensité.

*d*) Le liquide céphalo-rachidien renferme des éléments cellulaires qui subissent une augmentation après chaque injection.

B) *Type ascendant.* — Dans ce type on voit s'accroître en gravité les différentes réactions thermiques, soit pour une même dose, soit pour une dose moindre, en même temps qu'augmente l'intensité des phénomènes généraux.

L'ensemble des réactions suit pour ainsi dire une marche inverse de celle des réactions du type descendant.

Il s'agit alors de réactions d'intolérance vraie et dans ce cas il faut donner comme caractères généraux, les règles opposées de celles énoncées plus haut pour le type descendant.

*a*) Les réactions générales et fébriles augmentent ou restent stationnaires, avec la répétition des injections à la même dose, à dose plus élevée ou à une dose moindre.

*b*) Les réactions générales et fébriles persistent ou augmentent malgré l'amélioration et quelquefois

même malgré la disparition des symptômes syphilitiques pour lesquels le malade est en traitement.

*c*) Les réactions générales et fébriles persistent ou augmentent bien que la réaction de Wassermann diminue d'intensité ou soit disparue.

*d*) Les réactions générales et fébriles persistent ou augmentent bien que le liquide céphalo-rachidien soit intact et dépourvu d'élément cellulaire.

Voici plusieurs observations qui illustrent en quelque sorte les types de réaction fébrile que nous venons de caractéser.

Observation type fébrile descendant.

Observation II (6). — Daniel P..., âgé de quarante et un ans, entré à l'hôpital le 18 août 1919 pour syphilides de la peau et des muqueuses avec Wassermann très positif.

Du 20 au 29 août, le malade reçoit dix piqûres de cyanure de mercure de 1 centigramme.

Le 30 août, I. V. novarsénobenzol 30 centigrammes. Température 38°4 T. B. S. (1).

Le 5 septembre, I. V. novarsénobenzol 30 centigrammes. Température 38°2 T. B. S.

Le 11 septembre, I. V. novarsénobenzol 30 centigrammes Température 38° T. B. S.

Le 16 septembre, I. V. novarsénobenzol 45 centigrammes. Température 37°8 T. B. S.

Nous avons là un cas typique de la réaction fébrile d'Herxheimer. *La réaction thermique* diminue progressi-

---

1. T. B. S. : Réaction *très bien supportée*.

vement à chaque injection et pour une dose plus forte. Par la suite le malade supporte très bien toutes ses injections jusqu'à la dose de 90 centigrammes et même de 1 gr. 05.

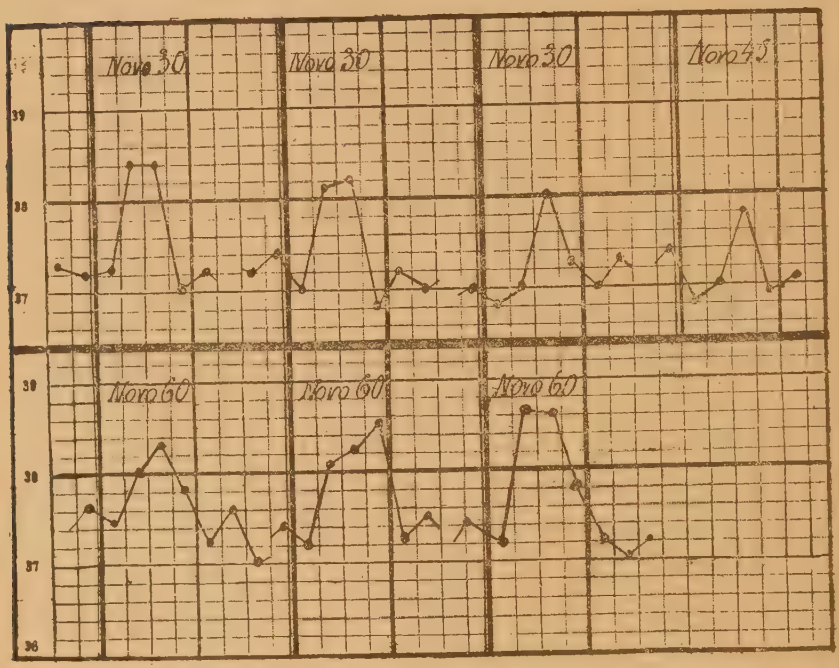


Planche II. — En haut : Réaction fébrile d'Herxheimer, observ. II. En bas : Réaction fébrile d'intolérance, observ. III.

Observation III (type ascendant). — Jules D..., âgé de soixante-cinq ans, entré le 6 juin pour tabes fruste, syphilis datant de vingt ans.

Du 9 juin au 11 juillet, le malade reçoit dix injections de 10 centigrammes de salicylate de mercure.

Le 19 juillet, I. V. novarsénobenzol 15 centigrammes. Température normale T. B. S.

Le 24 juillet, I.V. novarsénobenzol 30 centigrammes. Température normale T. B. S.

Le 29 juillet, I.V. novarsénobenzol 45 centigrammes. Température 38°7. T. B. S.

Le 5 août, I.V. novarsénobenzol 45 centigrammes. Température normale T. B. S.

Le 11 août, I.V. novarsénobenzol 60 centigrammes. Température 38°3. Le malade ressent un léger malaise.

Le 16 août, I.V. Novar. 60. Température 38°3 à 11 heures ; Température 38°4 à 20 heures. Céphalée jusqu'à 17 heures et malaise.

Le 20 août, I. V. Novar. 60. Température 38°5 à 11 heures. Céphalée. Diarrhée avec coliques, frissons répétés pendant une heure, courbature générale.

Le 26 août I. V. Novar. 60. Température 38°3 à 15 heures.

Dans cette observation, on note à la troisième injection de 45 centigrammes, une réaction thermique à type Herxheimer, mais qui disparaît complètement pour la même dose.

A la huitième injection pour une dose de 60 centigrammes, la réaction thermique apparaît à nouveau, mais cette fois elle persistera au cours des autres injections en même temps que des phénomènes généraux d'intolérance apparaissent.

C'est le type fébrile de l'intolérance et il sera prudent de ne pas dépasser la dose employée (60 centigrammes).

Voici maintenant une observation de type fébrile ascendant, où la dose de 30 centigrammes de novar-

sénobenzol ne put être dépassée, tellement fut forte chaque fois la réaction thermique d'intolérance.

Observation IV. — Marie B... âgée de vingt-cinq ans, entre à l'hôpital le 29 avril 1919 pour roséole.

En même temps que sa syphilis, la malade présente une phlébite variqueuse bien limitée de la face interne et supérieure de la jambe gauche. Tous les organes sont sains. Elle n'a ni sucre ni albumine.

La malade dès son entrée a de la température, mais celle-ci semble liée à l'accident phlébitique et disparaîtra avec celui-ci environ un mois après l'entrée de la malade à l'hôpital.

Voici le tableau des réactions thermiques de cette malade :

Le 6 mai, I. V. Novar. 30. Température 39 degrés à 15 heures. En même temps céphalée, nausées, frissons.

Le 10 mai, I. V. Novar. 30. Température 39°2 à 15 heures. Céphalée toujours marquée.

Le 15 mai, I. V. Novar. 30. Température 39 degrés à 15 heures. Céphalée.

Le 20 mai, I. V. Novar. 30. Température 39°4 à 15 heures. Céphalée.

Le 27 mai, I. V. Novar. 30. Température 40°1 à 15 heures. Céphalée, vomissements, diarrhée.

Le 3 juin, I. V. Novar. 30. Température 39°3 à 15 heures. Céphalée, nausées, frissons.

Le 10 juin, I. V. Novar. 30. Température 39°8 à 15 heures. Céphalée, frissons.

Le 17 juin, I. V. Novar. 30. Température 38°9 à 15 heures. Céphalée.

Le 23 juin, I. V. Novar. 30. Température 39°3 à 15 heures. Céphalée.

Comme on le voit la malade a reçu neuf injections de 40 centigrammes de novarsénobenzol et ces injections furent chaque fois mal tolérées. La réaction thermique fut toujours très élevée et s'est présentée comme un symptôme d'intolérance des plus manifestes. Il eut été imprudent de dépasser cette dose de 30 centigrammes qui pour elle fut la dose maxima à ne pas dépasser sans danger d'accident.

Enfin l'observation suivante va montrer d'une façon précise la réalité de *cette dose maxima de tolérance*, et en même temps que cette dose maxima peut varier avec la période de la maladie, comme si dans l'évolution de celle-ci, l'organisme s'accoutumait. Nous dirons ce que l'on peut penser de cette accoutumance et comment celle-ci peut expliquer les intolérances passagères observées chez le même malade.

Observation V. — Il s'agit d'une malade, intolérante manifeste à l'arsénobenzol, Maria L..., âgée de cinquante-deux ans, en période de syphilis tertiaire.

L'histoire de cette malade est intéressante à de nombreux points de vue et mérite d'être détaillée.

C'est le 15 septembre 1919 que la malade est entrée à l'hôpital dans les conditions suivantes :

Soumise au traitement de novarsénobenzol le 3 juillet 1910, elle a reçu depuis cette date jusqu'au 7 août 1919, une piqûre de 25 centigrammes de novarsénobenzol, une piqûre de 30 centigrammes de novarsénobenzol et quatre piqûres de 45 centigrammes de novarsénobenzol en injections intraveineuses.

Toutes ces injections ont été mal supportées chaque fois, la malade a présenté des petits phénomènes d'intolérance à la médication (fièvre, céphalée-violente, grand abattement le lendemain de l'injection).

Le 14 août, sept jours après sa dernière piqûre, la malade ne vient pas à la clinique parce qu'elle se trouve encore mal.

Le 21 août, une nouvelle injection intraveineuse de 45 centigrammes lui est faite : elle provoque immédiatement chez la malade une crise nitritoïde légère. Immédiatement, selon la méthode de M. Milian, L gouttes d'adrénaline, soit 3 milligrammes qui sont administrés à la malade par la bouche, et elle reste à l'hôpital jusqu'à 3 heures, heure à laquelle « elle se sent des forces pour partir ».

En raison de cette intolérance manifeste et aussi en raison de la nécessité de continuer le traitement, la malade entre à l'hôpital pour qu'on puisse la surveiller.

Le 16 septembre 1919, à l'examen, la malade qui est plutôt de petite taille (1 m. 55) et pèse seulement 49 kilos, présente un faciès pâle, sans subictère, on ne lui trouve à l'inspection aucun accident spécifique en activité.

*Au front*, au niveau du manubricum sternal, au milieu de la clavicule droite, se voient des cicatrices rétractées sur les os sous-jacents qui sont creusés.

*Au cœur*, on entend un souffle présystolique à la pointe et un dédoublement de ce bruit avec frémissement léger de la pointe à la palpitation.

*Aux poumons*, on note un léger emphysème généralisé avec quelques râles congestifs de la base gauche en arrière.

Le foie est gros, dur, bosselé, on accroche facilement son bord libre, avec les doigts. Il mesure 22 centimètres sur la ligne mamelonnaire.

*La rate* est très hypertrophiée, percutable sur six travers de doigt et sentie à la palpation.

*Le système nerveux est intact*. — Les réflexes tendineux sont partout normaux.

Les pupilles réagissent bien à la lumière et à l'accommodation. Il n'y a pas d'inégalité pupillaire.

Pas d'adénopathie. La radioscopie seule montre une légère adénopathie médiastinale.

La malade se plaint d'avoir peu d'appétit, elle a du dégoût pour la viande et les graisses.

Elle aurait de la dyspnée d'effort depuis l'enfance.

Elle n'a jamais eu d'épistaxis, ni d'hémoptysie.

Elle tousse un peu le matin et expectore un liquide muqueux peu abondant.

On ne lui trouve aucun signe d'imprégnation éthylique.

Ses urines sont claires. La quantité émise par vingt-quatre heures est de 1.200 grammes. Elles ne contiennent ni sucre, ni albumine, ni pigments biliaires, ni sels biliaires.

Le pouls est régulier, il bat à 70.

La tension artérielle mesurée au Pachon est de 16 1/2, Mx. 10.

On ne lui trouve aucun signe d'insuffisance surrénale.

Elle n'est pas particulièrement asthénique.

Au dynamomètre, elle fait 27 de la main gauche, 28 de la main droite.

La ligne blanche surrénale L. B. S. est absente (1).

*Antécédents.* — La malade est née à terme.

A sept ans, elle fait une rougeole sans complication, à dix-sept ans, elle est réglée et le sera normalement. A quarante-deux ans, elle cesse de voir ses règles. C'est surtout depuis cette époque qu'elle se plaint de ne pas être forte.

A quarante et un ans, elle fait une congestion pulmonaire gauche.

Elle ignorait sa syphilis jusqu'en 1919, et celle-ci fut découverte par l'apparition d'une série de gommes de 1914 à 1919.

Ces gommes, prises pour des lésions bacillaires, furent traitées comme telles par des curettages, dont les cicatrices que nous avons signalées font foi. Après ce traitement, elle part à la campagne, mais entre à nouveau en mars 1919 à l'hôpital Lariboisière pour une autre « tumeur » située sous la clavicule droite.

Cette fois un Wassermann est fait et se montre très positif.

Elle consulte alors à Saint-Louis où on lui donne du sirop de Gibert. Les fistules qu'elle portait encore et la gomme sous-claviculaire disparaissent à la suite du traitement qu'elle a suivi jusqu'en juin 1919.

Le 10 juin 1919, elle consulte à la polyclinique de M. Milian.

1. Nous désignerons désormais la ligne blanche surrénale par l'abréviation L. B. S.

A ce moment, elle présente une gomme de l'arcade sourcilière gauche.

Un Wassermann pratiqué à nouveau est très positif, la malade est soumise au traitement par le Novarsénobenzol. Intolérante elle entre alors à l'hôpital.

Parmi ses antécédents héréditaires et collatéraux, on note que le père de la malade est mort cardiaque à l'âge de cinquante-huit ans. La mère est morte d'une maladie de foie à quarante-trois ans.

D'une famille de cinq enfants, sur ses quatre frères et sœurs, deux jumeaux sont morts, l'un à un an et demi de broncho-pneumonie, l'autre à trente-deux ans par accident. Une sœur est morte à sept ans de rougeole. Une autre est encore vivante et est bien portante. La malade s'est mariée à trente ans. Son mari est mort à trente-neuf ans d'anémie cérébrale, à Villejuif. De ce mariage est né un enfant venu à terme et actuellement vivant bien portant.

Le 19 septembre 1919, la malade est à nouveau mise au traitement.

On lui fait une première injection intraveineuse de 0 gr. 45 de Novarsénobenzol, dose critique pour la malade. Mais cette fois on déroge à la règle ordinaire.

Pour assurer une introduction de l'arsénobenzol, plus lente et pour réduire au minimum l'action brutale du médicament, on dilue la solution à raison de 2 centimètres cubes d'excipient, c'est-à-dire de sérum physiologique pour 1 centigramme de novarsénobenzol.

Depuis la fin de l'injection, la température fut prise toutes les heures ainsi que la tension artérielle, avec l'appareil de Pachon.

Donc : I. V. Novarsénobenzol 45 centigrammes dans 90 centimètres cubes de sérum.

A 12 heures. — A ce moment la température est de 37°1. La tension artérielle est de 16 1/2 Mx 10 Mn.

Immédiatement après l'injection, la malade a quelques frissons.

A 14 heures. — La malade se plaint d'une légère chaleur et d'une céphalée assez vive. La température est à ce moment de 38 degrés. La tension artérielle est de 18 Mx, 12 Mn.

A 15 heures. — Température 38°5. La tension artérielle M a baissé légèrement. Température 16 Mn.

A 16 heures. — Sueurs. La céphalée a disparu. Température 38°9. La température est remontée, elle est de 17 1/2 Mx 12 Mn.

A 17 heures. — La température commence à baisser, elle est de 38°5. La tension artérielle est de 18 1/2.

A 18 heures. — La malade n'éprouve plus aucun symptôme, sauf une grande lassitude. Température 38°3. Tension artérielle 16-12.

A 20 heures. — La température est devenue normale : 37°5.

Le lendemain matin, la malade se sent bien, mais est un peu lasse. Les urines sont hautes en couleur. La réaction de Hay est négative, ainsi que celle de Gmelin, la température = 37°3. La tension artérielle = 14 Mx 9 m/n.

Les jours suivants, il n'y a guère à signaler qu'une oligurie relative : 1.000 grammes d'urine au lieu de 1.200 grammes pendant deux jours. La tension artérielle mesurée à plusieurs reprises est sensiblement 16 1/2 Mn 10 1/2 m/n. La malade se trouve bien.

Le 25 septembre I. V. 50 centigrammes de novarséno-

benzol à 10 heures à raison de 1 centigramme par centimètre cube.

La tension artérielle avant l'injection était de 16 1/2, 10 1/2.

Immédiatement après l'injection, la malade a une sensation de barre à l'épigastre, puis une brusque rougeur de la face et des conjonctives. Le pouls devient plus rapide. La malade éprouve une légère angine, a des nausées et très mal à la tête. En même temps elle éprouve un besoin impérieux d'aller à la garde-robe.

Devant cette crise nitritoïde, on donne immédiatement à la malade 3 milligrammes d'adrénaline per. os. et la malade reste couchée.

A 11 heures. — Une heure après l'I. V., tout le malaise a disparu; la tension artérielle est à ce moment : 13 Mx, 10 Mn. Avant l'I. V. elle était de 16 1/2 10 1/2. La température de 37°3.

A 12 heures. — Température 37°5. Tension artérielle 14-9 1/2.

A 14 heures. — Température 37°8. Tension artérielle 14 1/2-9.

La malade se plaint d'un léger mal de tête qui dure peu.

A 16 heures. — Température 37°6. Tension artérielle 16 Mx 10 Mn.

A 18 heures. — Température 37°5. Tension artérielle 14 Mx 9 Mn.

La malade se sent bien.

Le 26 septembre, la malade se sent bien le matin.

Les urines sont relativement claires. Les réactions de Hay et de Gmelin sont négatives.

Le 30 septembre, nouvelle injection de 50 centigrammes de novarsénobenzol, mais cette fois dans 100 centigrammes de sérum, à 12 heures.

La tension artérielle avant l'injection est de 17 Mx, 9 Mn à 12 h. 7, une minute et demie environ après la fin de l'injection, la malade aura une douleur à l'épigastre puis apparaît brusquement de la rougeur à la racine des cheveux qui gagne le front, puis les conjonctives et ensuite les pommettes. Au bout de dix minutes tous ces symptômes ont disparu.

A 14 heures. — Température 38°1. Tension artérielle 20-9.

A 15 heures. — Cessation du frisson. Température 38°5.

A 16 heures. — Sensation de chaleur avec céphalée. Température 38°9. Tension artérielle 22-9.

A 16 h. 30. — Nausées.

A 17 heures. — Sueurs abondantes. Température 38°9. Tension artérielle 24-8 1/2.

A 18 heures. — La malade est un peu congestionnée de la face. Elle se plaint d'une courbature générale.

La température a baissé, on a 38 degrés.

La tension artérielle est toujours élevée 24-8.

A 19 heures. — La malade se sent très bien, elle ne souffre plus.

La température est à ce moment 37°8.

La tension artérielle est 10-9.

A 20 heures. — La température est normale : 37°5.

Depuis sa piqûre la malade a eu trois selles ; elles ont été tellement abondantes que la malade a dû changer de chemise.

Le lendemain 1er octobre, la malade éprouve toujours une grande lassitude.

Elle a, dit-elle, la tête très lourde.

La ligne blanche surrénale est marquée.

La température normale : 37 degrés.

La tension artérielle est : 17-20.

Les urines sont hautes en couleur mais ne contiennent ni pigments ni sels biliaires. Ce jour leur taux est de 1.000 gr.

Le 7 octobre, la malade reçoit une injection de 60 centigrammes de novarsénobenzol, donc 10 centigrammes de plus que la fois précédente, diluée dans 120 centigrammes de sérum, mais cette fois dix minutes avant l'injection on lui donne 3 milligrammes d'adrénaline per. os.

Et immédiatement avant l'injection :

1 milligr. 1/2 en injection intra-musculaire.

L'injection intraveineuse de novarsénobenzol a lieu à 12 heures.

Après la piqûre, la malade est prise d'un grand tremblement sans sensation de froid et pâlit légèrement, phénomène consécutif à l'adrénaline. Le tout, vers 16 heures, dure environ dix minutes.

Vers 15 heures, la malade a encore quelques petits frissons.

A 16 heures, elle sue abondamment.

Il n'y a aucun autre phénomène et la malade interrogée dit qu'elle se sent bien.

La température a subi une légère ascension pour présenter un maximum à 16 heures, six heures après l'injection : 38°5.

A 20 heures. — La température est normale : 37°5.

Le 8 octobre, la malade est très bien, elle n'a aucune lassitude, pas de céphalée, elle a bien dormi.

Le 15 octobre, injections intra-veineuses de 60 centigrammes de novarsénobenzol dans 120 centigrammes de sérum à 12 heures.

Avant l'injection I. V. injection de 1 milligramme d'adrénaline per. os. un quart d'heure avant.

A 12 heures. — Tension artérielle est 16 1/2, 10 1/2. Le pouls bat à 68 pulsations par minute.

A 12 h. 6. — Fin de l'injection. Pendant toute la durée de l'injection la tension artérielle varie peu. Elle fait encore 16 1/2, 10 1/2 à la fin de l'injection. A ce moment le pouls bat à 80, mais trois minutes après est à 70.

A 12 h. 8. — Injection de 1 mil. 1/2 adrénaline per. os. injection de 1 mil. 1/2 adr. intra-musculaire.

A 12 h. 14. — La malade pâlit légèrement et est prise d'un tremblement mais n'a pas froid.

A 12 h. 15. — La malade a une légère sensation de chaleur aux joues qui dure une minute à peine.

A 12 h. 16. — Pouls 72. Tension artérielle 18-10. Augmentation de l'amplitude des oscillations.

A 12 h. 26. — Tension artérielle 18-10. La malade se sent bien.

A 13 heures. — La malade se plaint d'avoir froid aux pieds et la bouche un peu mauvaise.

Température 37°5. Tension artérielle 16 1/2-9 1/2.

A 13 h. 15. — Tremblement léger, mais la malade n'a pas froid.

A 13 h. 30. — Grand frisson avec claquement des dents qui dure environ dix minutes.

A 14 heures. — La malade a un peu chaud. A ce moment le pouls bat à 88. Température 38°7. Tension artérielle 21-8.

A 15 heures. — Température 38°8. Tension artérielle 11-8, 1-88.

La malade commence à suer, mais se trouve bien et n'éprouve aucun malaise.

A 16 heures. — La température commence à baisser.

A 17 heures. — Les sueurs sont finies et la malade se trouve très bien. La température continue à baisser pour être normale à 20 heures.

Pouls 80. Tension artérielle 16-7.

Le 16 octobre, la malade se sent très bien. Tension artérielle 15 1/2-9.

Le 22 octobre, injection de 60 centigrammes de novarsénobenzol dans 120 centimètres cubes.

Avant l'injection, injection de 3 milligrammes d'adrénaline per.-os. et injection de 1 mgr. 1/2 intramusculaire.

La malade cette fois ne fait aucune température.

Interrogée, elle dit qu'elle s'est trouvée les heures qui suivent l'injection comme si elle n'avait pas été piquée.

Le 28 octobre, injection de 60 centigrammes de novarsénobenzol à 11 heures.

Dix minutes avant l'injection, injection de 3 milligrammes d'adrénaline per.-os. et immédiatement avant 1 mgr. 1/2 d'adrénaline intra-musculaire.

A 11 heures. — Tension artérielle 16-9.

A 11 h. 10. — Dix minutes après la fin de l'injection, tremblement sans sensation de froid.

A 12 heures. — Température 37°4. Tension artérielle 15-9.

A 13 heures. — Température 37°8. Tension artérielle 15-9.

A 14 heures. — Température 38°1. Tension artérielle 20-9 1/2.

La malade a chaud et commence à suer.

A 15 heures. — Température 38°2. Tension artérielle 16-9 1/2.

La malade a encore un peu chaud, mais les sueurs sont légères et n'augmentent pas.

A 16 heures. — Température 38°1. Tension artérielle 15-9.

La malade se trouve bien.

A 18 heures. — Température 37°9. Tension artérielle 15-9.

A 18 heures. — Température 37°5.

A 19 heures. — Température 37°2.

La malade est bien.

Le 29 octobre, la malade se trouve très bien.

Le 5 novembre, nouvelle injection de 60 centigrammes de novarsénobenzol dans 120 centimètres cubes mais cette fois sans adrénaline préventive.

Injection à 12 heures.

Avant I. V. Tension artérielle 16-10 1/2. S. 70.

Pendant I. V. Tension artérielle 16-10 1/2 ne varie pas.

A 12 h. 5. — Fin de l'I. V.

A 12 h. 6. — La malade se plaint d'une douleur au creux de l'estomac qui a déjà commencé un peu avant la fin de l'injection.

En même temps apparaît une légère rougeur du front et du larmoiement de l'œil droit. La malade ressent une sensation de chaleur à la pommette droite.

Pouls 80. Augmentation des oscillations.

A 12 h. 8. — Tension artérielle 16-9. La douleur au ventre a disparu.

A 12 h. 16. — Tension artérielle 15-9.

A 12 h. 26. — Tension artérielle 14 1/2-8 1/2.

La malade dit qu'elle a chaud.

PLANCHE III.— Réactions thermiques d'injection avec courbes de la tension artérielle, chez Maria L..., observation V.
Température = •—•—•—
Tension artérielle maxima = [///]—[///]—[///]
— — minima = [///]-.-[///]-.-[///]

A 13 heures. — La malade se plaint d'une légère céphalée et a de petits frissons. Tension artérielle 14 1/2-9.

A 14 heures. — Les frissons ont cessé, mais la malade a très mal à la tête.

Tension artérielle 16 1/2-8 1/2. Température 38°2.

A 15 heures. — Depuis environ un quart d'heure, la malade se plaint de douleurs dans les jambes et dans les cuisses. Son facies s'est un peu plombé. Les yeux sont cernés. La ligne blanche surrénale est absente.

Tension artérielle 14-6 1/2. Température 38°6.

A 16 heures. — La malade éprouve une très grande lassitude. Elle est mal à l'aise. Elle se plaint toujours de maux de tête et de ne pouvoir remuer ses doigts.

Pouls 82. Température 38°9. Tension artérielle 17 1/2-7 1/2.

A 17 heures. — Toujours les mêmes symptômes, mais la tension artérielle a augmenté.

Tension artérielle 21-7 1/2. Pouls 88. Température 38°6. La ligne blanche surrénale est toujours absente.

A 18 heures. — La malade a toujours mal à la tête et est très fatiguée. Son facies est toujours plombé et les yeux plus cernés.

Température 38°2. Tension artérielle 19-8 1/2. A ce moment la malade est légèrement en sueur.

A 20 heures. — Température 37°4.

Le 6 novembre, la malade est toujours très fatiguée, elle remue toujours difficilement les doigts, la tête est un peu lourde. Son facies est très fatigué. Les yeux très cernés. Le pouls bat à 70. La température est normale. Tension artérielle 17 1/2-9. Les urines sont hautes en couleur, mais les

réactions de Hay et de Gmelin sont négatives. La ligne blanche surrénale est toujours absente.

Pour ce qui est de l'évolution de la syphilis, la malade n'a plus fait d'accidents. Son état général est meilleur. Cependant sa réaction de Wassermann est toujours positive. Le foie est toujours gros et n'a pas varié de hauteur. La rate est également grosse.

Dans cette observation plusieurs faits méritent d'être soulignés.

1° *L'Hyperthermie.* — Comme on peut s'en rendre compte par la lecture de la courbe de température, l'hyperthermie s'est montrée en rapport avec la gravité de réaction d'intolérance. Elle présente de plus deux caractéristiques intéressantes :

« Le maximum de fièvre est toujours apparu environ quatre heures après le début de l'injection.

« La durée de la fièvre n'a pas dépassé huit heures.

En outre la température s'est rarement accompagnée de tachycardie. D'une manière générale, le pouls est resté aux environs de 70, nombre habituel de pulsations chez la malade. De toutes façons, il n'a pas dépassé 88, cependant que la température atteignait 39 degrés. Il y a donc dissociation entre le pouls et la température et normocardie relative.

La tension artérielle présente également des particularités intéressantes :

Dans les premières heures, nous avons vu la tension maxima osciller autour de son chiffre normal avec une tendance nette vers la hausse. Quant à la

tension minima, elle est restée presque normale ou légèrement en baisse. Vers la troisième heure après l'injection, la tension maxima a augmenté assez rapidement pour atteindre un maximum qui, à très peu d'écart de temps, coïncidait sensiblement avec le maximum d'hyperthermie. A ce moment, la tension minima est manifestement en baisse et on a pu noter un écart de 15 à 16 divisions manométriques entre les deux tensions. En même temps sur le cadran oscillométrique, on voit l'amplitude de plus en plus grande des oscillations de l'aiguille.

Il y a donc eu hypertension et *cette hypertension est d'autant plus accusée que l'intolérance est plus grande.*

Ainsi se présentent les faits quand il n'y a pas administration d'adrénaline. Dès que celle-ci est donnée préventivement ou curativement on voit l'hypertension et l'hyperthermie devenir très faibles ou nulles. L'adrénaline combat ces phénomènes.

Il faut ajouter que dans ces cas, tous les autres phénomènes généraux furent nuls et que la malade put supporter l'arsénobenzol, malgré l'augmentation des doses.

*Les crises nitritoïdes.* — Au cours de son traitement, la malade fit quatre crises nitritoïdes.

La première eut lieu après l'injection d'une dose de 45 centigrammes ; cette crise nécessita l'entrée de la malade à l'hôpital. Toutes les injections précédentes avaient été de même mal supportées. Fièvre et lassitude, tels étaient les symptômes marquants.

La seconde et la troisième se manifestèrent pour une dose de 50 centigrammes.

La quatrième survint à la suite de l'injection de 60 centigrammes ; mais fut à peine ébauchée.

Il est à remarquer qu'entre la troisième et la quatrième crise, la malade a pu recevoir 4 injections de 60 centigrammes de novarsénobenzol sans présenter d'autres symptômes qu'un peu d'hyperthermie ; comme on lui administrait préventivement de l'adrénaline avant chacune de ces injections, l'absence des phénomènes généraux est donc imputable à l'intervention de celle-ci.

L'adrénaline combat donc efficacement l'intolérance de l'organisme à l'arsénobenzol et cette action nous paraît d'autant plus réelle que dès la cessation de cette médication, et cependant pour les mêmes doses d'arsénobenzol (60 cgr.), on voit réapparaître la crise nitritoïde, l'hypertension, l'hyperthermie, la douleur épigastrique, la courbature et l'asthénie. On est en droit de penser que si la réaction thermique et les phénomènes qui l'accompagnent sont contrebattus par le même agent, ils dépendent aussi d'une même cause.

3° *L'accoutumance relative au médicament.* — Elle est manifeste dans l'histoire de cette malade, Maria L..., qui, le 11 août, ne supportait pas encore la dose de 45 centigrammes (cette dose suffisait à déclencher une crise nitritoïde forte) peut supporter le 4 novembre une dose de 60 centigrammes sans administration préventive d'adrénaline. La malade est donc

devenue plus tolérante. Il y a lieu de se demander si malgré le Wassermann encore très positif et malgré l'absence de modification apparente au niveau des organes glandulaires lésés, le foie et la rate, il n'y a pas eu une action thérapeutique dont l'un des effets ait été de diminuer l'intolérance au médicament et de permettre à l'organisme de s'habituer. Il faut ajouter aussi ce fait d'importance capitale que la malade hospitalisée était au *repos* du matin au soir et n'avait d'autre occupation que de se soumettre au traitement.

4° *La persistance de la réaction de Wassermann.* — D'autre part chez cette malade qui a reçu en tout 14 injections intraveineuses de novarsénobenzol, une de 25 centigrammes, une de 30, six de 45, deux de 50 et quatre de 60 centigrammes, c'est-à-dire 5 gr. 65 de néosalvarsan dans l'espace de trois mois, le Wassermann est encore très positif. Rappelons que le poids de la malade est de 49 kilos ; nous n'avons donc pu atteindre la dose idéale médicamenteuse de 0 gr. 15 par kilo ; elle serait représentée par environ 75 centigrammes de néosalvarsan et peut-être est-ce là une raison de la persistance du Wassermann et de l'activité de la syphilis.

## La fièvre intercalaire

Jusqu'ici nous avons parlé exclusivement des réactions thermiques qui se produisent le jour de l'injection. Nous avons dit au début que d'une façon

générale, la température était normale pendant le laps de temps qui séparait deux injections, c'est-à-dire pendant la période intercalaire. Cependant il existe des cas où la fièvre apparaît durant cette période, d'où le nom de *fièvre intercalaire*. Nous l'avons constatée dans 18 observations, c'est-à-dire dans la proportion de 9 o/o.

Cette réaction fébrile d'une durée égale à la réaction thermique du premier jour peut apparaître immédiatement ; alors la température ne tombe pas à la normale comme c'est habituellement la règle, mais seulement le lendemain. Il y a ainsi prolongation de l'élévation de la température, c'est la *fièvre prolongée*. Nous l'avons observée deux fois sur dix-huit.

Ou bien la réaction fébrile réapparaît isolément et brutalement dans les quatre jours qui suivent l'injection, c'est la fièvre intercalaire proprement dite. Nous l'avons trouvée six fois le deuxième jour, sept fois le troisième jour, trois fois le quatrième jour. Nous ne l'avons jamais rencontrée au delà du quatrième jour.

Voici trois observations où sont décrites une fièvre prolongée et une fièvre intercalaire du deuxième jour et du troisième jour.

Observation VI. — *Cas de fièvre prolongée.*

Jean V..., âgé de trente-huit ans, porteur d'un chancre syphilitique de la lèvre supérieure avec grosse adénopathie sous-maxillaire et roséole ; chez ce malade tous les appareils

semblent intacts. Il n'y a ni sucre, ni albumine. Rien à signaler dans ses antécédents.

Le traitement est commencé sous forme d'une I. V. de 45 centigrammes de novarsénobenzol.

L'I. V. a lieu à 10 heures du matin. Le malade fait une forte réaction thermique. La température atteint : 38°1 à 12 heures ; 38°5 à 15 heures ; 39°4 à 18 heures ; 40 degrés à 20 heures, c'est-à-dire 10 heures après l'I. V.

Elle baisse à partir de la vingt-quatrième heure, à 2 heures du matin elle est à 37°8, à 4 heures le soir à 37°2.

12 mars. — I. V. novarsénobenzol 45. T. B. S.

19 mars. — I. V. novarsénobenzol 45. T. B. S.

25 mars. — I. V. novarsénobenzol 60 à 10 heures.

La température avant I. V. était 37°4.

A 12 heures il n'y a aucune élévation de température, à 15 heures 37°8 ; à 20 heures 37°6.

Le 26 mars, le lendemain de l'injection à 8 heures du matin T. 38 degrés ; à 16 heures T. 38°2.

Le 26 mars, le surlendemain de l'injection la température est plus élevée encore ; à 10 heures 39°3 ; à 12 heures 38°7 ; à 15 heures 37°6 ; à 20 heurés 37°3.

En même temps sont apparus les phénomènes généraux : frissons, céphalée qui ont persisté jusqu'à 15 heures. La ligne blanche surrénale L. B. S. est très apparente. On ne l'avait pas trouvée les jours précédents et elle disparaît les jours suivants.

La tension artérielle du malade était de 14 1/2-8 ; à 12 h., on notait 17-6 ; à 15 heures, on notait 15-7.

LX gouttes d'adrénaline sont administrées au malade ; les jours suivants, la température est redevenue normale et le

malade se sent bien. On peut lui faire par la suite 6 I. V. de 60 centigrammes du 2 avril au 1er mai.

Ces injections furent relativement bien supportées ; le malade n'ayant présenté aucun des phénomènes généraux habituels, néanmoins il réagit chaque fois par une légère poussée fébrile aux environs de 38-2 vers la quinzième heure.

Enfin le 6 mai, jour de sa dernière injection, aucun symptôme n'est constaté, mais le 7 il sortait sur sa demande.

Observation VII. — *Exemple de fièvre du deuxième jour.* — Philippe P..., âgé de trente et un ans, entré le 27 août, présente des chancres multiples (verge, menton, langue) et roséole.

Rien à signaler, foie, cœur, rate normaux, ni sucre ni albuminurie.

Le 30 septembre, I. V. Novarsénobenzol, T. B. S., sauf une poussée fébrile.

A 15 heures. Température 38°5.

Le 6 octobre, I. V. novar. T. B. S. Aucune fièvre.

Le 7 octobre, à 8 heures. Température 37 degrés.

A 16 heures. Température 37°6.

Le 8 octobre, à 8 heures. Température 38°8.

A 10 heures. Température 39 degrés. Le malade se sent la tête lourde depuis le matin. La ligne blanche surrénale est très apparente.

La tension au Pachon est de 21-10.

Injection de XX gouttes d'adrén. per. os. qui se renouvellera à 14 heures et à 16 heures.

A 14 heures. Température 39°1. L'hypertension est sensiblement de même.

A 16 heures. Température 38°4.

A 20 heures. Température 37°8. Tension artérielle 13-9.

Le 9 octobre, à 8 heures. Température 37 degrés. Tension artérielle 13-9.

A 10 heures. Température 37°1.

On note la disparition de la ligne blanche surrénale, de l'hypertension et des phénomènes généraux.

Les jours suivants tout se passe normalement.

Observation VIII.—*Fièvre du troisième jour.*—Emile C..., camionneur, malade, âgé de quarante-six ans, entré le 31 juillet pour un ulcère variqueux de la jambe gauche datant de vingt-deux ans.

A différentes reprises dans ce laps de temps, furent faits des Wassermann tous négatifs.

*Examen général.* — On peut noter le facies un peu plombé du malade, mais il prétend avoir toujours eu des forces pour continuer son travail et n'est pas particulièrement asthénique.

Le *cœur*, le *foie*, la *rate* sont normaux.

Les *poumons*. — On note un léger emphysème avec quelques gros ronchus qui disparaissent dès qu'a toussé et craché le malade. Les crachats sont muqueux, épais, verdâtres. Les doigts sont légèrement hippocratiques, les réflexes sont normaux. La ligne blanche recherchée n'est pas marquée d'une façon nette.

La tension artérielle oscille entre 18 et 16 comme maxima et entre 13 et 10 comme minima.

*Traitement.* — Le malade est soumis à un traitement arsénobenzolé et au cours de celui-ci, on fait plusieurs

Wassermann qui se montrent tous négatifs ; jamais on ne trouve un symptôme de Σ en évolution.

La plaie variqueuse s'améliore, mais de la même façon que les fois précédentes, dès que le repos était prescrit.

On administra au malade une série d'I. V. :

Le 9 août, I. V. Novar. 15. T. B. S.

Le 14 août, I. V. Novar. 20. T. B. S.

Le 19 août, I. V. Novar. 30. T. B. S.

Le 23 août, I. V. Novar. 45. T. B. S.

Mais à 15 heures température 38°2.

Le 28 août, I. V. Novar. 45. Température 38 degrés.

Le 2 septembre, I. V. Novar. 45. Température 38°6 à 12 heures. Température 37°6 à 20 heures.

Ce jour-là le malade se sent moins bien, il a eu de la diarrhée (trois selles) peu de vomissements, pas de céphalée.

Le 3 et le 4 septembre, le malade se sent relativement mieux : la diarrhée s'atténue, mais persiste.

Le 5 septembre, c'est-à-dire le troisième jour après l'injection, dès le matin le malade se déclare fatigué et se plaint de céphalée, son facies est terreux. La diarrhée a disparu. La ligne blanche surrénale est très marquée.

On note une élévation rapide de la température.

A 13 heures. Température 37 degrés.

A 15 heures. Température 38 degrés. Ingestion de LX gouttes d'adrén. per. os.

A 18 heures. Température 39°3.

A 20 heures. Température 39°2.

A 24 heures. Température 38°8.

La tension artérielle prise à 17 heures atteint le chiffre de 27-14.

Le 6 septembre, retour de la température au degré normal.

A 8 heures. Température 38 degrés.

A 12 heures. Température 36°8.

A 16 heures. Température 37°4.

La tension artérielle redevient normale, la L. B. S. est toujours positive.

Les jours suivants, la température oscille entre 37°2 et 37°3.

Le 12 septembre I. V. Novar. 45. T. B. S. Température 38 degrés.

Le 20 septembre, I. V. Novar. 50. T. B. S. Température 38°4.

Le 2 octobre, I. V. 60. T. B. S.

En somme, au cours du traitement, sauf après celle du 5 septembre, le malade, il l'avoue lui-même, à bien supporté les I. V., mais il faut noter cependant une sensibilité à partir de la dose de 45 ; ajoutons que par la suite, cette sensibilité va en diminuant, mais nous la voyons réapparaître pour une dose plus forte. Ainsi à l'augmentation bien minime de 5 centigrammes, l'organisme du malade répond par une réaction thermique relativement considérable (4 dixièmes de degré).

Il semble bien que dans cet exemple de réaction thermique, la syphilis ne doive pas être mise en cause. Il ne semble y avoir que deux facteurs en jeu, l'organisme et le salvarsan.

En comparant entre elles ces observations, on constate tout d'abord que les réactions thermiques ne diffèrent que par leur date d'apparition.

Elles offrent des points communs, à savoir :

1° L'hypertension manifeste dont le maximum coïncide avec le maximum d'hyperthermie ;

2° L'apparition de la ligne blanche surrénale, très prononcée dans certains cas et la disparition de celle-ci avec celles des phénomènes fébriles et généraux ;

3° L'efficacité de l'adrénaline.

En outre, remarquons que la durée de la fièvre intercalaire ne dépasse pas celle de la fièvre du jour d'injection.

Par tous ses caractères, la fièvre intercalaire se présente donc comme une manifestation d'intolérance de l'organisme à l'arsénobenzol. On peut donc l'appeler aussi fièvre d'intolérance et son apparition invite à se méfier.

# CHAPITRE III

## LA FIÈVRE D'INJECTION ET LES FIÈVRES D'AFFECTION INTERCURRENTES

Au cours du traitement de la syphilis par l'arsénobenzol, peuvent apparaître des infections indépendantes de cette maladie et déterminant elles-mêmes une réaction fébrile. Il y a donc lieu de les prendre en considération, d'en tenir compte et de ne pas attribuer à l'arsénobenzol seul toute élévation de température survenant au cours du traitement. Confondues avec une fièvre d'intolérance, le traitement pourrait être modifié ou supprimé.

Dans trois cas nous avons ainsi observé une maladie intercurrente venant modifier la courbe de température.

Dans un cas il s'agissait d'une fièvre typhoïde.

Dans un autre d'une affection grippale.

Dans un troisième, en même temps que Σ, la malade avait un gros bubon en voie de suppuration.

Chez ces trois malades, le traitement fut continué.

Dans ces cas il suffit de savoir distinguer les réac-

tions dues au médicament de celles de la maladie intercurrente.

Voici la courbe de température d'une malade qui en même temps que sa syphilis fit un bubon inguinal. La fièvre disparut dès que l'on fit l'ouverture du bubon.

Observation IX. — Marie L..., âgée de vingt ans, entrée à l'hôpital pour chancres Σ multiples de la vulve.

En même temps bubon inguinal gauche avec zone érysipélateuse.

On put observer la baisse rapide de la température et son retour à la normale dès l'incision du bubon.

Le jour même de l'injection, la réaction fébrile a été par contre moyenne et a suivi une marche descendante.

## Intolérance et accoutumance.

En outre l'observation de la courbe de température met en relief les phénomènes d'accoutumance médicamenteuse.

Il est des malades qui présentent à un moment, pour une dose donnée, des phénomènes d'intolérance et qui peuvent par la suite supporter de fortes doses, c'est qu'ils se sont accoutumés.

Cette accoutumance médicamenteuse peut s'expliquer différemment. Pour M. Milian, elle dépendrait d'une insuffisance glandulaire ou para-ganglionnaire passagère due à la maladie et disparaissant avec le traitement. De fait, dans certains cas d'intolérance, nos malades ont présenté suivant leur

crise des signes d'insuffisance surrénale. Mais celle-ci ne doit pas toujours être seule mise en cause, bien que l'adrénaline se comporte devant les accidents d'intolérance, comme médicament préventif et curateur.

Pour Danysz, il s'agirait de la formation dans l'organisme d'éléments solubilisants non préexistants, d'où l'utilité de doses vaccinantes pour atteindre rapidement l'accoutumance et éviter l'intolérance.

Quoi qu'il en soit, *l'accoutumance médicamenteuse* se traduit par la *chute de la réaction thermique au cours des infections successives* ; le type fébrile qui peut en imposer pour une réaction fébrile d'Herxheimer n'est qu'un type fébrile d'intolérance. Dans la pratique, cette distinction a peu d'importance ; il n'est cependant pas sans intérêt de savoir qu'à une époque donnée, le malade a été un intolérant, car cette intolérance peut réapparaître plus tard au cours d'une autre série de traitement.

**La courbe de température peut guider dans la pratique des doses.** — Nous n'avons ici en vue que la méthode des doses progressivement croissantes. Cette méthode permet d'atteindre rapidement la dose nécessaire basée sur le poids du malade, et de toutes façons de remplir la nécessité où l'on est de frapper le plus fort possible et le plus vite possible.

Ceci dit, on se rappellera que la *réaction thermique est nulle chez les tolérants*, que son *apparition peut être un signe d'intolérance*, même en l'absence

des autres phénomènes généraux habituels, et que son *intensité est proportionnelle à la tolérance.*

On prendra donc comme règles de ne pas augmenter la dose de novarsénobenzol si l'on se trouve en présence de reactions thermiques intenses ; de rester à la même dose ou de l'augmenter faiblement en cas de réaction thermique faible et on peut considérer comme faible une température qui ne dépasse pas 38 degrés,de suivre la progression normale en cas de réaction thermique nulle.

Ainsi la température se présente à la fois comme un signal d'alarme et un symptôme indicateur dans la conduite du traitement.

# CONCLUSIONS

I. — La réaction thermique d'injection se présente sous différents aspects. Nous savons qu'elle peut ou être nulle ou se manifester par une hyperthermie variable en degré et en durée et selon les cas on peut observer :

La fièvre unique de première injection ou fièvre spécifique de Jeanselme symptomatique de réaction d'Herxheimer ;

La fièvre répétée aux injections suivantes : fièvre d'Herxheimer prolongée ou fièvre d'intolérance ;

La fièvre prolongée ;

La fièvre intercalaire.

Les caractères de chacune de ces réactions thermiques suffisent à la distinguer d'une fièvre intercurrente.

II. — L'absence de toute réaction thermique au cours du traitement peut être interprétée comme un signe de tolérance parfaite à l'arsénobenzol ;

Au contraire l'apparition de la fièvre au cours des injections, et surtout son exagération peut être une manifestation de l'intolérance du sujet. Dans ce cas nous avons montré la coexistence de l'hypertension artérielle avec l'hyperthermie, l'écart considérable

qui peut exister entre la tension maxima et la tension minima et les variations parallèles de la température et de la tension artérielle.

III. — Pour toutes ces raisons, suivre la courbe de température du malade soumis au traitement par l'arsénobenzol nous semble une condition indispensable à une bonne direction thérapeutique. Donc on prendra la température du malade :

1° Le jour même de l'injection, le plus souvent possible, toutes les trois heures par exemple, et en particulier entre la cinquième et la dixième heure qui suivent le moment de l'injection.

2° Le matin et le soir des jours suivants afin de déceler la fièvre prolongée où la fièvre intercalaire lesquelles, nous l'avons vu, se présentent comme des fièvres d'intolérance.

Dans la pratique, 2 cas sont à envisager :

*a*) Il n'y a pas de réaction thermique : dans ce cas les doses de médicament pourront être progressivement et rapidement augmentées ;

*b*) Il y a une réaction thermique : Nous savons qu'ici le facteur pathogénique de la fièvre peut être différent. De ce facteur dépend la marche à suivre. Il est de toute importance de discerner ce qui est dû à l'intolérance et ce qui est dû à la réaction de Herxheimer. Cela est parfois difficile. Cette distinction faite, et en tenant compte de l'état des appareils de chaque individu, de son poids, de son âge, il ne reste plus qu'à se guider sur la température pour doser le novarsénobenzol.

D'une façon générale, s'il y a fièvre d'intolérance, et aussi lorsque la cause de la fièvre demeure incertaine, l'élémentaire prudence est de ne jamais dépasser la dose médicamenteuse qui provoque la réaction thermique. C'est seulement dans le cas de réaction thermique nulle, que la dose à venir peut être augmentée.

La méthode ainsi comprise nous paraît offrir de sérieuses garanties contre les accidents possibles dus à l'intolérance du novarsénobenzol.

Vu : Le président de la thèse,
JEANSELME

Le Doyen
ROGER

Vu et permis d'imprimer
Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris
L. POINCARÉ

# BIBLIOGRAPHIE

*Jeanselme.* — 606 et fièvre (Société de Dermatologie et de Syphiligraphie, 4 janvier 1912 .

— Etude sur la fièvre consécutive à la première injection de salvarsan (Société de Dermatologie et de Syphiligraphie, 5 déc. 1912).

— Notes complémentaires sur la signification de la fièvre de première injection (Société de Dermatologie et de Syphiligraphie, 9 janvier 1913).

— L'Arsénobenzol et la filariose (Journal des Praticiens, année 1919, n° 6).

*Milian.* — La Réaction de Herxheimer (Paris Médical, 15 novembre 1913).

— Etat actuel de la question des Arsénobenzols (Paris-Médical, 5 avril 1919).

— Novarsénobenzol. Apoplexie séreuse. Adrénaline (Annales des Maladies vénériennes, avril 1919).

— Précautions nécessaires à l'administration du 606 (Société Médicale des Hôpitaux, 14 novembre 1911).

— L'adrénaline dans la pratique du 606 (Journal médical français, 15 décembre 1913).

*Gougerot.* — Traitement de la syphilis en clientèle.

*Leredde.* — Les accidents du 606 (Société de Dermatologie, 7 déc. 1911).

— Sur Quelques accidents dus au Norvarsénobenzol (Journal des Praticiens, n° 3, janvier 1919).

*Goubeau.* — In Thèse Perrin. Paris 1917.

*Petges, Gratiot* et *Cottu.* — Accidents dus au Novarsénobenzol (Journal de Médecine de Bordeaux, oct. 1918).

*Danysz.* — Les Arsénobenzines dans l'organisme (Annales de l'Institut Pasteur. Année 1917, p. 114).

Impr. de la Faculté de Médecine, 15, rue Racine, Paris. — 4457-20